

Title	Detection of genetic and chromosomal aberrations in medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors with DNA microarrays
Author(s)	香川, 尚己
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46328
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	香 川 尚 己
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20145 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学 位 論 文 名	Detection of genetic and chromosomal aberrations in medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors with DNA microarrays (DNA microarray 法による髄芽腫および PNET の遺伝子・染色体異常の検出)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉 峰 俊 樹 (副査) 教 授 大 藁 恵 一 教 授 青 笹 克 之

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕 Medulloblastoma (以下 MB) および primitive neuroectodermal tumor (以下 PNET) の発生部位は MB がテント下小脳、PNET はテント上大脳半球と規定されている。病理組織学的には、この二つの腫瘍は非常に類似しているが、臨床的には生存期間、再発率、治療反応性などに違いがあることが知られてきた。近年、これらの腫瘍に対する遺伝子的相異を検討した論文が散見され、さらに、MB の発生には、Wnt/APC pathway と Shh/PTCH pathway の異常が深く関与していることが明らかとなってきたが、発生頻度が低いこともあり、詳細はいまだ明らかではない。今回、私どもはゲノムマイクロアレイ法を用いて MB 及び PNET の遺伝子及び染色体異常を解析した。

〔方法〕 MB10 例および PNET 3 例の初回手術時摘出組織より凍結切片を作成し DNA を抽出した。Cy3 (緑色) で蛍光標識した腫瘍 DNA と Cy5 (赤色) で標識した正常 DNA をアレイスライド上で競合的にハイブリダイズさせた。GenoSensor Array 300 (Vysis, USA) はスライドガラスの上に oncogene、tumor suppressor gene、subtelomer などの DNA が 287 種類 (各 3 個) スポットされている。GenoSensor System 解析装置 (Vysis, USA) を用いてそれぞれのターゲットの蛍光強度の比 (Cy3/Cy5 比) を計測し、腫瘍由来の遺伝子の増幅、欠失を検出した。Cy3/Cy5 比が 1.2 を超えるものを増幅、0.8 未満のものを欠失とした。

〔成績〕 MB 10 例中 medullary invasion は 2 例に spinal dissemination は 4 例に認められた。Packer らのリスク分類では、standard risk が 5 例、poor risk が 5 例であった。腫瘍は WHO 分類に基づき、MB は 9 例の classic type と 1 例の desmoplastic type に細分類できた。染色体異常の数は MB より PNET で少ない傾向が認められた。染色体増幅に関しては、17q gain は MB では 6 例に認められたのに対して PNET では認められなかった。7q gain は、MB の 3 例に、PNET の 1 例に認められた。一方、染色体欠失は、髄芽腫で最も多くみられたのが 17p loss で 4 例に認められ、この全例で 17q gain を伴っていた。その他の欠失は、16q (3 例)、8p+q (2 例)、1p、10p+q、11p、13q、Xp、Xp+q (それぞれ 1 例ずつ) であった。個々の遺伝子レベルでの異常は、N-myc の amplification が 7 例に認められた (MB: 6 例、PNET: 1 例)。PTEN は、MB の 4 例で amplification が、1 例で deletion が認められた。そ

の amplification の 4 例すべてに spinal dissemination あるいは medullary invasion がみられた。同じ染色体に存在する DMBT1 の欠失が 4 例で認められた。その他、SNRPN、MYB、EGFR の amplification が数例で認められた。Shh/PTCH pathway に関係する遺伝子として、PTCH の amplification および GLI の deletion が各々 1 例で認められた。Wnt/APC pathway に関係する遺伝子として Wnt1 の amplification が 4 例で、APC の amplification が 2 例、MYC の amplification が 1 例および deletion が 2 例に認められた。

〔総括〕本研究により N-myc、SNRPN、MSH2 の増幅および 7 番染色体の異常は MB ならびに PNET に共通に認められた。一方、MB に特異的な遺伝子・染色体異常として、PTEN、MYB、Wnt/APC pathway および Shh/PTCH pathway に関わる遺伝子、17 番染色体の異常 (isochromosome) などが明らかとなった。また、PNET は MB と比較して染色体異常は少ない傾向にあるなど、MB および PNET 間の遺伝子・染色体異常の相異が示された。これらの知見は、遺伝子レベルの異常と予後との関係が明らかになることにより、MB および PNET 患者の個々の予後予測や治療法の選択に役立つものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

Medlloblasoma (MB) および primitive neuroectodermal tumor (PNET) は、病理組織学的には非常に類似しているが、臨床的には、生存期間、再発率、治療反応性などに違いがあることが知られている。今回、ゲノムマイクロアレイ法を用いて MB および PNET における遺伝子および染色体異常を解析した。本研究により、MB ならびに PNET に共通に認められる 7 番染色体の異常、N-myc、EGFR の増幅がみられ、PNET は MB に比べ異常が少ない傾向があった。また、MB においては、isochromosome 17q、SNRPN の増幅など特異的な異常がみられた。これより MB および PNET 間の遺伝子ならびに染色体異常の相異が示された。但し、これらの染色体・遺伝子異常には個々の腫瘍ごとの相異も認められた。これらの知見は、遺伝子レベルの異常をさらに検討することにより、今後これらの予後予測や治療法の選択にも役立つものと考えられ、学位に値すると認められた。